

Fenofibrat verhindert Amputationen bei Typ-2-Diabetes

Vermutet werden von der Lipidsenkung unabhängige Mechanismen

Die Analyse der Amputationshäufigkeit, eines vorselektierten tertiären Studienendpunkts der grossen randomisierten kontrollierten FIELD-Studie bei Typ-2-Diabetikern, ergibt einen positiven Einfluss von Fenofibrat.

THE LANCET

Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes verursachen Amputationen eine drastische Einschränkung der Lebensqualität und bürden dem Gesundheitswesen hohe Kosten auf. Die vorliegende Untersuchung wollte den Effekt von Fenofibrat auf Amputationsereignisse bei einer grossen Kohorte von Typ-2-Diabetikern quantifizieren (1).

Methodik

Die Fenofibrate-Intervention-and-Event-Lowering-in-Diabetes-(FIELD-)Studie hatte 9795 Patienten zwischen 50 und 75 Jahren rekrutiert, von denen, über eine fünfjährige Studiendauer, die eine Hälfte 200 mg Fenofibrat (Lipanthyl®) täglich, die andere Placebo erhielt. Informationen über nicht traumatische Amputationen wurden routinemässig gesammelt und waren ein im Voraus festgelegter tertiärer Studienendpunkt. Mit der Allokation nicht vertraute Ärzte qualifizierten Amputationen entweder als gross (oberhalb) oder klein (unterhalb des Sprunggelenks). Zusätzlich erfolgte auch eine Klassifikation nach dokumentierter Atherosklerose der grossen oder vorwiegend der kleinen Gefässe. Die Analyse erfolgte auf einer Intention-to-treat-Basis.

Resultate

115 Patienten hatten eine oder mehrere nichttraumatische Amputationen der unteren Gliedmassen. Bekannte kardiovaskuläre Leiden, mikrovaskuläre Erkrankung, vorangegangene Amputation oder Hautulkus, Rauchen sowie längere Diabetesdauer waren bei den während der Studie amputierten Patienten häufiger als bei solchen mit anderen kardiovaskulären Ereignissen oder bei solchen ohne Amputation noch andere Ereignisse.

Die mittleren Lipidkonzentrationen waren zwischen den Patienten mit Amputation, mit anderen kardiovaskulären Ereignissen oder denjenigen ohne Ereignisse nur leicht unterschiedlich (um maximal 0,2 mmol/l). Die Risiken einer ersten Amputation (45 vs. 70 Ereignisse; Hazard Ratio [HR] 0,64; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,44–0,94; $p = 0,02$) und von kleinen Amputationen ohne bekannte makrovaskuläre Erkrankung (18 vs. 34 Ereignisse; HR 0,53; 95%-KI 0,30–0,94; $p = 0,027$) waren in der zu Fenofibrat randomisierten Gruppe tiefer als in der Placebogruppe. Keine Unterschiede ergaben sich hingegen beim Risiko für grosse Amputationen (24 vs. 26 Ereignisse; HR 0,93; 95%-KI 0,53–1,62; $p = 0,79$).

Diskussion

Die Autoren postulieren zur Erklärung des Ergebnisses, dass Fenofibrat zu signifikant weniger kleinen Amputationen bei Patienten ohne bekannte Makroangiopathie führte, einen von der Lipidsenkung unabhängigen Wirkmechanismus. Ausserdem halten sie fest: «Dieser Behandlungsnutzen erscheint als additiv zu denjenigen einer guten Glykämiekon-

trolle und des Einsatzes von ACE-Hemmern oder Angiotensinrezeptorblockern und stellt einen wichtigen Durchbruch in der Prävention diabetischer Komplikationen dar. Diese Ergebnisse unterstützen den Einsatz von Fenofibrat unabhängig vom Vorhandensein einer Dyslipidämie bei Typ-2-Diabetikern mit hohem Amputationsrisiko, so bei peripherer Gefässerkrankung, bestehenden mikrovaskulären Komplikationen oder bei langer Diabetesdauer.»

In einem Begleitkommentar heben die beiden Angiologen Sergio Fazio und MacRae F. Linton von der Vanderbilt University in Nashville den fehlenden Einfluss der Statine auf Amputationsraten hervor (2). Paradoxerweise verleihe der verbreitete nicht randomisierte Einsatz der Statine in der FIELD-Studie, insbesondere in der Placebogruppe, den mikrovaskulären Effekten von Fenofibrat weitere Glaubwürdigkeit. ■

Interessenlage: Die Studie wurde durch Laboratoires Fournier SA (jetzt Teil von Solvay Pharmaceuticals) und den National Health and Medical Research Council of Australia finanziert. Die Sponsoren hatten auf Sammlung und Analyse der Daten keinen Einfluss.

1. Kushwin Rajamani et al. on behalf of the FIELD study investigators: Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1780–1788.
2. Sergio Fazio, MacRae F. Linton: Fenofibrate and risk of minor amputations in diabetes (Comment). *Lancet* 2009; 373: 1740–1741.

Halid Bas

Merksätze

- In der randomisierten placebokontrollierten FIELD-Studie führte Fenofibrat zu weniger kleinen Amputationen bei Typ-2-Diabetikern ohne bekannte makrovaskuläre Erkrankung.
- Neben der lipidsenkenden Wirkung dürfte Fenofibrat auch zusätzliche, sekundär präventiv nutzbare, mikrovaskuläre Effekte besitzen.